

II. Melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő változtatások indoklása

Tudományos következtetések

Az EMLA krém és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

Az EMLA egy fix kombinációjú készítmény, amely olaj/víz emulzióból, valamint lidokain és prilokain (tömegében) azonos mennyiségű, az egyes hatóanyagokat 2,5% koncentrációban tartalmazó, eutektikus elegyből áll. Mindkét hatóanyag amid típusú helyi érzéstelenítő, régi keletű klinikai tapasztalattal. Az EMLA azáltal érzésteleníti a bőrt, hogy a krémből a lidokain és a prilokain bejut a bőr epidermális és dermális rétegébe, a bőr fájdalomérző receptorainak és idegvégződéseinek közelébe. A lidokain és a prilokain azáltal stabilizálja a neuronális membránokat, hogy gátolja az impulzusok kiváltásához és vezetéséhez szükséges ionok áramlását, így helyi érzéstelenítést eredményez.

Az EMLA-t először Svédországban hagyták jóvá 1984-ben, és jelenleg nemzeti szinten az Európai Gazdasági Térség (EGT) 22 országában engedélyezett: Ausztriában, Belgiumban, Cipruson, a Cseh Köztársaságban, Dániában, Finnországban, Franciaországban, Németországban, Görögországban, Írországon, Olaszországban, Lettországon, Luxemburgban, Máltán, Hollandiában, Lengyelországban, Portugáliában, Spanyolországban, Svédországban és az Egyesült Királyságban, valamint Izlandon és Norvégiában is.

Az SE/W/008/pdWS/001 gyermekgyógyászati munkamegosztási eljárás (1901/2006/EK rendelet 45. cikke) kimenetele végrehajtásának eredményeként számos eltérést azonosítottak a készítmény alkalmazási előírásai, nevezetesen a 4.1 és 4.2 pontok, valamint a betegájékoztató vonatkozó pontjai között. Ennek tükrében Németország (BfArM) értesítette a CHMP/Európai Gyógyszerügynökség titkárságát egy, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos betérjesztésről annak érdekében, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett terméktájékoztatók közötti eltéréseket, és így harmonizálják azokat az Európai Unió területén.

A CHMP egy sor kérdést tett fel a forgalomba hozatali engedély jogosultjának, rámutatva a készítmények alkalmazási előírásainak azon pontjaira, ahol az eltérések megtalálhatók voltak. Az alkalmazási előírás harmonizációja figyelembe vett minden releváns terápiás és szabályozási iránymutatást az EU-ban. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott javaslat a legújabb tudományos információkat tükrözte, amelynek alapjául a forgalomba hozatali engedély jogosultjának törzsadatlapja, az utolsó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés munkamegosztási eljárásából (IE/H/PSUR/0019/002) származó biztonságossági alaprofil egyeztetett szövege, valamint a gyermekgyógyászati munkamegosztási eljárás (SE/W/008/pdWS/001) eredménye szolgált.

Az alábbiakban az alkalmazási előírás különböző pontjainak harmonizálása kapcsán tárgyalt főbb pontok összefoglalása következik.

4.1 pont – Terápiás javallatok

A bőr topikális anesztéziája

- *Felnőttek*

„A bőr topikális anesztéziája” javallat minden olyan országban engedélyezett, ahol az EMLA rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. Az országok között léteznek nyelvi különbségek, például „*helyi anesztézia*”, „*topikális analgészia*” vagy „*topikális anesztézia*”. A legtöbb országban szerepel példaként a „*tű bevezetése, például intravénás katéterek vagy vérvétel*” és a „*felszínes sebészeti eljárások*”.

A CHMP úgy vélte, hogy a „*topikális anesztézia*” az optimális kifejezés. Az ép bőr javallatokban, például „*tű bevezetése*” és „*felszínes sebészeti eljárások*” esetén számos klinikai vizsgálatban igazolták a hatékonyságot, és elfogadhatónak tartják azt.

- *Gyermekek*

Az SE/W/008/pdWS/001 gyermekgyógyászati munkamegosztási eljárást követően az EMLA alkalmazását „a bőr topikális anesztéziájában” gyermekeknél a tagállamok nagy többségében nemzeti szinten vezették be.

A CHMP megállapította, hogy számos klinikai adat támasztja alá „a bőr topikális anesztéziája túlbevezetése, például intravénás katéterek vagy vérvétel, illetve felszínes műtéti eljárások esetén” javallat beillesztését gyermekeknél. Az ép bőr javallatok, például véna punkció és vakcináció esetén a hatékonyságot és a biztonságosságot számos klinikai vizsgálatban igazolták gyermekeknél, és elfogadhatónak tartották azokat.

Az országok többségében a következő korosztályok engedélyezettek: újszülöttek 0-2 hónapos, csecsemők 3-11 hónapos és gyermekek 1-11 éves kor között. Két ország kivételével az alkalmazási előírás korábban nem tartalmazott a ≥ 12 éves serdülőkre vonatkozó szöveget. A CHMP egyetértett azzal, hogy a serdülőknél történő alkalmazást specifikusan alátámasztják azok a klinikai vizsgálatok, amelyek bizonyítják a szaruréteg (a perkután felszívódás sebesség-meghatározó határa) hasonló vastagságát felnőtteknél és serdülőknél.

„A bőr topikális anesztéziája” javallat végleges, megegyezés szerinti szövege az alábbi volt:

„A bőr topikális anesztéziája
- túlbevezetése, például intravénás katéter vagy vérvétel
- felszínes sebészeti eljárások kapcsán
felnőtteknél és gyermekeknél.”

A genitális nyálkahártya topikális anesztéziája

Vannak nyelvi különbségek a nemzeti szövegek között, azonban a CHMP úgy vélte, hogy „a genitális nyálkahártya topikális anesztéziája” az optimális kifejezés.

A CHMP azon a véleményen volt, hogy a genitális nyálkahártya javallataiban, például felszínes műtéti eljárások vagy infiltrációs anesztézia előtti alkalmazás során felnőtteknél a hatékonyságot számos klinikai vizsgálatban igazolták.

A genitális nyálkahártyán történő, speciális alkalmazás serdülőknél két országban szerepel az alkalmazási előírásban. Ebben a populációban fennáll a klinikai igény az EMLA alkalmazása iránt a genitális nyálkahártya topikális anesztetikumaként.

A CHMP egyetértett azzal, hogy a genitális nyálkahártya vonatkozásában harmonizálják a javallatot, és belefoglalják a serdülőknél történő alkalmazást. A bizottság továbbá megállapította, hogy a felnőtteknél kifejtett hatékonyságra vonatkozó adatok ezen javallat esetén extrapolálhatók a serdülőkre. Ezenfelül nem azonosítottak biztonságossági aggályokat a genitális nyálkahártyán EMLA-t alkalmazó, 12 évesnél fiatalabb populációban, feltéve, hogy a megfelelő adagot alkalmazták. A végleges, megegyezés szerinti szöveg az alábbi volt:

„A genitális nyálkahártya topikális anesztéziája, például felszínes műtéti eljárások vagy infiltrációs anesztézia előtt felnőtteknél és ≥ 12 éves serdülőknél.”

Az alsó végtagi fekélyek topikális anesztéziája

Az EMLA hatékonyságát az alsó végtagi fekélyek mechanikai (éles) *debridement*-je (sebkimetszés) során számos klinikai vizsgálatban igazolták. Ennek eredményeként a CHMP elfogadta ezen javallat vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, kiegészítve azt az érintett populációval (vagyis kizárólag felnőttek). Így a megegyezés szerinti szöveg „az alsó végtagi fekélyek topikális anesztéziája a mechanikai tisztítás/debridement megkönnyítése érdekében, kizárólag felnőtteknél” volt.

4.2 pont – Adagolás és alkalmazás

Felnőttek és serdülők

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az adagolásra és az alkalmazás idejére vonatkozó, harmonizált tájékoztatást javallatonként (például bőr, genitális nyálkahártya, alsó végtagi fekélyek) és kapcsolódó eljárásokként, táblázatos formában nyújtotta be.

Bőr

- *Minor beavatkozások, például tű bevezetése és körülírt elváltozások műtéti kezelése*

Egyes országokban eltérések voltak a szövegben (például sérülések vagy elváltozások és felszínes sebészeti eljárások, minor elváltozások), azonban a CHMP a fenti szövegben egyezett meg, mivel az konzisztens volt azzal, amelyet az országok többségében engedélyeztek. A megegyezés szerinti adagolás és alkalmazási idő *„2 g (az 5 g-os tubus körülbelül fele) vagy körülbelül 1,5 g/10 cm² 1-5 órán keresztül”* volt. Az adagolást már korábban jóváhagyták, és a klinikai vizsgálati program alátámasztotta azt. Serdülők esetében az adagolás klinikai indoklását, amely a szaruréteg (a perkután felszívódás sebesség-meghatározó határa) hasonló vastagságára utalt felnőtteknél és serdülőknél, a CHMP elfogadhatónak tartotta.

- *Dermális eljárások nagy testfelületek frissen borotvált bőrén, például lézeres szőrtelenítés (a beteg saját maga alkalmazza)*

A nagy testfelületek frissen borotvált bőrén történő alkalmazással kapcsolatosan javasolt szöveg, valamint a javasolt adagolás korábban jóváhagyásra került, és összhangban áll a 2012-ben egyeztetett biztonságossági alapprofillal. Pontosítás céljából javították a szöveget, és belefoglalták *„a beteg saját maga alkalmazza”* szövegrészt.

- *Dermális eljárások nagyobb felületeken kórházi körülmények között, például félvastag bőrátültetés*

A CHMP támogatta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, mivel az konzisztens volt a szöveggel az országok többségében. A *„körülbelül 1,5-2 g/10 cm² 2-5 órán keresztül”* adagolást korábban jóváhagyták, és az összhangban áll a 2012-ben egyeztetett biztonságossági alapprofillal. A javasolt, harmonizált szövegben nem határoztak meg maximális dózist vagy kezelendő maximális területet. A CHMP megállapította, hogy a rendelkezésre álló adatokból nem vezethető le a kezelendő maximális terület, azonban egyetértett azzal, hogy a rendelkezésre álló információkat röviden mutassák be az 5.2 pontban, mivel ez segítségére lehet a felíró orvosnak.

- *Férfi és női nemi szervek bőre - helyi érzéstelenítő injekció beadása előtt*

A CHMP támogatta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, mivel az konzisztens volt a szöveggel az országok többségében. Az adagolást korábban jóváhagyták, és az összhangban áll a 2012-ben egyeztetett biztonságossági alapprofillal. A férfi nemi szervek esetében a CHMP egyetértett a 15 perces alkalmazási idővel, mivel a vékony férfi genitális bőr gyorsabb felszívódást tesz lehetővé, mint az egyéb bőrterületek. A női genitális bőrt illetően egy lábjegyzettel egészítették ki a szöveget, amely szerint az EMLA önmagában 60 vagy 90 percig alkalmazva nem biztosít elégséges érzéstelenítést a genitális szemölcsök termokauterizációja vagy diatermiás kezelése során.

Genitális nyálkahártya

A CHMP elfogadhatónak tartotta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, harmonizált szöveget mindkét eljárás, vagyis a *„körülírt elváltozások sebészeti kezelése, például genitális szemölcsök (condylomata acuminata) eltávolítása és helyi érzéstelenítő injekció beadása előtt”* és a *„cervikális kürettázs előtt”* kapcsán, mivel az konzisztens volt az országok többségében használttal. Ezenfelül felnőtteknél a genitális nyálkahártya javallataiban, például felszínes műtéti eljárások vagy infiltrációs anesztézia előtti alkalmazás során a hatékonyságot számos klinikai vizsgálatban igazolták. A fenti eljárások vonatkozásában a javasolt adagolást és alkalmazási időt szintén elfogadták, és azok összhangban álltak a legtöbb országban jóváhagyott szöveggel.

Alsó végtagi fekélyek

- Mechanikai tisztítás/*debridement*

A „*mechanikai tisztítás/debridement*” szöveg konzisztens az országok többségében jóváhagyottal. A javasolt adagolást és alkalmazási időt korábban jóváhagyták, és azok jól megalapozottak.

Gyermekek

Gyermekek esetében az adagolás és az alkalmazási idő vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély jogosultja korcsoportonként és érintett eljárásonként táblázatos formában nyújtotta be az információkat.

A minor beavatkozások, például tű bevezetése és körülírt elváltozások sebészeti kezelése esetén a gyermekeknél alkalmazott adagolás korábban harmonizálásra került a legtöbb országban. Ugyanakkor a nemzeti alkalmazási előírások között különbségek voltak a legfiatalabb korcsoport, valamint az adagok között javasolt minimális időintervallum megléte tekintetében.

Általánosságban a gyermekeknél javasolt adagolást a CHMP elfogadhatónak tartotta, kivéve az adagolási gyakoriságot a 0-3 hónapos korú populációban. A CHMP véleménye szerint ennél a korcsoportnál 24 órán belül csupán egyszer történjen az alkalmazás, és ennek eredményeként a CHMP azon a véleményen volt, hogy egy erre vonatkozó korlátozást kell foglalni az alkalmazási előírás ezen pontjába. Hasonló korlátozást tartottak szükségesnek (figyelmeztetésekkel együtt) a 3 hónapos és idősebb gyermekek vonatkozásában is. Ennek eredményeként a végleges, megegyezés szerinti szöveg a következő volt: *„Érett újszülöttek és 3 hónapnál fiatalabb csecsemők esetén 24 óra alatt csak egyetlen adag alkalmazható. 3 hónapos és idősebb gyermekek esetében 24 óra időtartam alatt maximálisan két adag alkalmazható, egymástól legalább 12 óra különbséggel, lásd 4.4 és 4.8 pont.”*

A CHMP továbbá azon a véleményen volt, hogy a felnőtteknél és serdülőknél a genitális bőrön történő alkalmazásra vonatkozó adagolási javaslatokhoz hasonlóan, tájékoztatást kell beilleszteni ebbe a pontba, miszerint gyermekeknél a genitális bőrön az EMLA alkalmazása nem javasolt. A megegyezés szerinti szöveg az alábbi volt: *„Az EMLA genitális bőrön és a genitális nyálkahártyán történő alkalmazása vonatkozásában a biztonságosságot és a hatékonyságot 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetén nem igazolták. A rendelkezésre álló gyermekgyógyászati adatok nem mutatnak megfelelő hatékonyságot cirkumcízó esetén.”*

Végül módosították a korcsoportokat a Gyermekeken végzett klinikai gyógyszervizsgálatokra vonatkozó irányelvvel (CPMP/ICH/2711/99) összhangban, valamint gyermekeknél a NADH redukáz érettségi fokának tükrözése érdekében.

Az alkalmazási előírás ezen pontjának végleges, megegyezés szerinti szövege a III. mellékletben található.

4.3 pont - Ellenjavallatok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, és a CHMP által elfogadott ellenjavallat a következő volt: *„Túlérzékenység a lidokainnal és/vagy prilokainnal, az egyéb, amid típusú helyi érzéstelenítőkkel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szemben.”* Ez a szöveg összhangban állt a legutóbbi munkamegosztási eljárás során elfogadott biztonságossági alapprofil szövegével.

4.4 pont – Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a legutóbbi munkamegosztási eljárás során elfogadott biztonságossági alaprofil szövegével összhangban álló javaslatot tett. Ezenfelül megegyeztek a pulzoximetriára és a glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányban alkalmazott antidótumokra vonatkozó tájékoztatásban.

Az egyéb figyelmeztetések és óvintézkedések javasolt szövegét (például alkalmazás nyílt sebeknél, atópiás dermatitisznél, alkalmazás a szemek környezetében vagy károsodott dobhártyán) a CHMP elfogadhatónak tartotta.

A CHMP kérte, hogy a gyermekek esetében illesszenek be egy figyelmeztetést a 24 óra alatt alkalmazható adagok maximális számát illetően. Az alábbi szövegben egyeztek meg: *„Újszülötteknél/3 hónapnál fiatalabb csecsemőknél gyakran figyeltek meg átmeneti, klinikailag nem jelentős methemoglobinszint emelkedést legfeljebb 12 órával az EMLA javasolt adagban történő alkalmazását követően. Amennyiben a javasolt adagot túllépik, a beteget monitorozása szükséges, hogy nem alakulnak-e ki a methemoglobinémia miatt szisztémás mellékhatások (lásd 4.2, 4.8 és 4.9 pont).”*

A CHMP egyetértett azzal, hogy a 2012. szeptember 24-i, megegyezés szerinti biztonságossági alaprofilnak megfelelően a 4.4 pontban tüntessék fel a „sarokvérvételre” vonatkozó megjegyzést. A végleges szöveg a következő: *„A vizsgálatokban nem sikerült igazolni az EMLA hatékonyságát az újszülöttek sarkából történő vérvétel esetén.”*

Végül a CHMP azon a véleményen volt, hogy gyermekeknél az EMLA genitális bőrön történő alkalmazásának kerülésére vonatkozó javaslatot illesszenek be a 4.4 pontba, a 4.2 pont szövegével összhangban.

Az alkalmazási előírás ezen pontjának végleges, megegyezés szerinti szövege a III. mellékletben található.

4.5 pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a megegyezés szerinti biztonságossági alaprofil szövegével (IE/H/PSUR/0019/002) összhangban álló javaslatot tett, amelyet a CHMP általánosságban elfogadhatónak tartott. Ugyanakkor a bizottság kiemelte, hogy az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatás alapján ezt a pontot a lehető legegyszerűbb módon kell prezentálni a gyógyszerkölsönhatások hangsúlyozása érdekében, ami gyakorlati javaslatot eredményez a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatosan.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslata egyetlen, gyermekekkel végzett vizsgálat eredményeit tartalmazta, azonban a CHMP kijelentette, hogy a gyermekekre vonatkozó információknak nem egyetlen vizsgálat adataiból kell állniuk. A *„Specifikus gyógyszerkölsönhatási vizsgálatokat gyermekeknél nem végeztek. Az interakciók vélhetően hasonlóak a felnőtt populációhoz.”* megfogalmazást kell előnyben részesíteni.

Ezenfelül javasolták, hogy ez a pont tartalmazza a populációban releváns, leggyakrabban együtt alkalmazott gyógyszerek listáját, amelyben úgy írják le azokat, hogy világossá teszik azt is, hogy ez a lista nem teljes. A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta a gyermekgyógyászati gyakorlatban leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek (például szulfonamidok, nitrofurantoin, fenitoin, fenobarbitál) belefoglalását, amit a CHMP elfogadott.

Az alkalmazási előírás ezen pontjának végleges, megegyezés szerinti szövege a III. mellékletben található.

4.6 pont - Termékenység, terhesség és szoptatás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveg a legutóbbi időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés munkamegosztási eljárásából (IE/H/PSUR/0019/002) származó biztonságossági alapprofil megegyezés szerinti szövege volt olyan kiegészítésekkel, hogy összhangban álljon a legújabb QRD sablonokkal, és javaslattal szolgáljon a terhes és szoptató nők részére.

A CHMP elfogadta a termékenység és szoptatás vonatkozásában javasolt szöveget.

A CHMP nem támogatta teljes mértékben a terhességgel kapcsolatos bekezdéshez tett javaslatot, mivel az nem felelt meg az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatásban megadott szövegnek. Továbbá, mivel nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok az EMLA terhes nőknél történő alkalmazását illetően, óvatosabb megfogalmazást javasoltak, és az állatkísérletes adatokat - bár nem kapcsolatosak a dermális alkalmazással - ennek ellenére idézni kell.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja frissített szöveget nyújtott be a terhesség vonatkozásában, figyelembe véve a CHMP észrevételeit, és a bizottság elfogadta az új szöveget.

Az alkalmazási előírás ezen pontjának végleges, megegyezés szerinti szövege a III. mellékletben található.

4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A megegyezés szerinti biztonságossági alapprofillal összhangban a forgalomba hozatali engedély jogosultja az alkalmazási előírás alábbi, harmonizált szövegét javasolta. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alábbi szöveggel:

„Az EMLA nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, ha a javasolt adagban alkalmazzák.”

4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A legutóbbi munkamegosztási eljárás során elfogadott biztonságossági alapprofil szövege, valamint a legújabb időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések szolgáltak alapul a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, harmonizált szöveghez. A gyermekekkel kapcsolatos, harmonizált szöveget a brit alkalmazási előírásból vették.

A CHMP általánosságban egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveggel. Ugyanakkor a mellékhatások táblázatában eltérés mutatkozott az *„immunrendszeri betegségek és tünetek”* pontban. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ritka nemkívánatos hatásként sorolta fel az *„anafilaxiás reakciót (legsúlyosabb esetben anafilaxiás sokk)”*. A CHMP megjegyezte, hogy a biztonságossági alapprofilban és a német alkalmazási előírásban ehelyett az *„allergiás reakciók (legsúlyosabb esetben anafilaxiás sokk)”* szerepel. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy az allergiás reakciókra ne alkalmazzák az *„anafilaxiás reakció”* kifejezést, ugyanakkor, mivel a jelenlegi MedDRA kódolásban (17-es verzió) nincs preferált kifejezés az *„allergiás reakciókra”*, a *„túlérzékenység”* preferált kifejezést fogják helyette használni. Ezt a CHMP elfogadta.

Az alkalmazási előírás ezen pontjának végleges, megegyezés szerinti szövege a III. mellékletben található.

4.9 pont - Túladagolás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveg a legutóbbi időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés munkamegosztási eljárásából származó biztonságossági alaprofil egyeztetett szövege volt. A CHMP elfogadta ezt a szöveget, az alábbi bekezdés hozzáfűzése mellett.

„Figyelembe kell venni azt a tényt, miszerint emelkedett methemoglobin frakció esetén a pulzoximéter értékek túlbecsülhetik az aktuális oxigén szaturációt; ezért methemoglobinémia gyanúja esetén előnyösebb lehet az oxigén szaturáció cooximetria általi monitorozása.”

A 4.9 pontba beillesztettek egy utalást a 4.4 pontra az alábbiak szerint: *„A klinikailag jelentős methemoglobinémiát lassú intravénás injekcióban alkalmazott metilénkéssel kell kezelni (lásd még a 4.4 pontot).”*

Az alkalmazási előírás ezen pontjának végleges, megegyezés szerinti szövege a III. mellékletben található.

5.1 pont - Farmakodinámiás tulajdonságok

Az 5.1 pont szövege a forgalomba hozatali engedély jogosultjának törzsadatlapján alapul kismértékű átrendezés után, hogy a szöveg az adott javallat (például bőr, genitális nyálkahártya, alsó végtagi fekélyek) szerint szerepeljen.

A vaszkuláris válaszra és vénapunkció egyszerűségére vonatkozó, a bőrvastagságot is magában foglaló adatokat illesztettek be ebbe a pontba, főként azért, hogy reagáljanak az EMLA által a vaszkuláris punkciók technikai kivitelezésére kifejtett hatásra vonatkozó, gyakori kérdésekre. Ez a tájékoztatás elmagyarázza a dinamikus hatások időbeli lefolyását, valamint azt, hogy hogyan alkalmazkodhatnak az egészségügyi szakemberek az eljárások megkönnyítése érdekében.

Gyermekek vonatkozásában a CHMP egyetértett az EMLA és a vakcinák közötti interakciót leíró bekezdés beillesztésével. Továbbá gyermekek esetében a CHMP a részletes vizsgálati leírások rövidítését javasolta annak érdekében, hogy átfogóbb áttekintést nyújtsanak a releváns gyermekgyógyászati vizsgálati programról és a vonatkozó gyermekgyógyászati jellemzőkről. Ezenfelül gyermekeknél a cirkumciziós eljárások esetén az EMLA indikáción túli alkalmazása miatt egyetértettek azzal, hogy bevezessék az SE/W/008/pdWS/001 kijelentését, miszerint a gyermekekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatok nem igazolják a megfelelő hatékonyságot a cirkumciziós eljárások során.

Összességében a forgalomba hozatali engedély jogosultja egy új, átfogó áttekintést javasolt, amely tartalmazza a cirkumciziós eljárásokra vonatkozó kijelentést, és amelyet a CHMP néhány minor módosítással elfogadott.

Az alkalmazási előírás ezen pontjának végleges, megegyezés szerinti szövege a III. mellékletben található.

5.2 pont - Farmakokinetikai tulajdonságok

Az 5.2 pont szövege a forgalomba hozatali engedély jogosultjának törzsadatlapján alapul, néhány módosítás mellett. Alsó végtagi fekélyek esetén az ismételt alkalmazásra vonatkozó további alcím pontot javasoltak a törzsadatlaphoz képest; ezt megtárgyalták az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés munkamegosztási eljárása során, és egyetértettek azzal, hogy helyet kapjon ebben a pontban. Az eloszlásban és a következményes plazmakoncentrációkban a lidokain és prilokain között fennálló eltéréseket leíró, bevezető bekezdést, valamint a metabolizmus és elimináció felszívódásfüggő sebessége hatásának leírását szintén belefoglalták ebbe a pontba. A helyi érzéstelenítő toxicitás tüneteire vonatkozó plazma küszöbkoncentrációt leíró további mondat szerepelt számos nemzeti alkalmazási előírásban, és

javasolták annak beillesztését, hogy kontextusba helyezték a jelentett koncentrációs tartományokat. A CHMP ezeket a módosításokat mind relevánsnak tartotta, és elfogadta azokat.

A CHMP egyetértett a maximális adag és a kezelendő maximális terület kihagyásával a 4.2 pontból, azonban javasolta, hogy röviden mutassák be a rendelkezésre álló információkat az 5.2 pontban, mivel ez segítségére lehet a felíró orvosnak. Az alábbi szövegben egyeztek meg: *„Felnőtteknél a félvastag bőráttétetéssel kapcsolatos vizsgálatokban a legfeljebb 7 óra 40 percig tartó alkalmazás a combon vagy a felkaron egy legfeljebb 1500 cm² területen lidokain estében 1,1 µg/ml-t, illetve prilokain esetében 0,2 µg/ml-t meg nem haladó maximális plazmakoncentrációt eredményezett.”*

Gyermekek vonatkozásában a forgalomba hozatali engedély jogosultja a lidokain és a prilokain korcsoportok szerinti plazmakoncentrációit feltüntetendő, a krém alkalmazott mennyiségét és a krém bőrön való alkalmazásának idejét magában foglaló szöveget javasolt. A CHMP egyetértett azzal, hogy ez a tájékoztatás táblázatos formában szerepeljen, mivel ez világosabb és könnyebben áttekinthető lenne.

Az alkalmazási előírás ezen pontjának végleges, megegyezés szerinti szövege a III. mellékletben található.

5.3 pont - A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az 5.3 pont szövege a forgalomba hozatali engedély jogosultjának törzsadatlapján alapul, kivéve a „mutagén” módosítását „genotoxikusra”, valamint a termékenységi adatok beillesztését. Általánosságban a CHMP egyetértett a javasolt szöveggel, néhány kismértékű módosítás mellett.

Az alkalmazási előírás ezen pontjának végleges, megegyezés szerinti szövege a III. mellékletben található.

Címkeszöveg és betegtájékoztató

A címkeszöveget és a betegtájékoztatót felülvizsgálták, és összhangba hozták a fent tárgyalt, illetve a III. mellékletben található, elfogadott, harmonizált alkalmazási előírással.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta az EMLA és kapcsolódó nevek vonatkozásában azonosított eltéréseket a terápiás javallatok, adagolás és alkalmazás, valamint az alkalmazási előírás egyéb pontjai tekintetében.
- A bizottság megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat a klinikai vizsgálatok, a forgalomba hozatal utáni adatok és a publikált szakirodalom tekintetében, amelyek igazolják a terméktájékoztató javasolt harmonizációját.
- A bizottság egyetértett az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt harmonizációjával.

A CHMP javasolja az EMLA és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.